



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS EN AMILOIDOSIS SISTÉMICA EN UN
CENTRO DE ATENCIÓN DE TERCER NIVEL**

TESIS DE POSGRADO
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
TÍTULO EN LA **ESPECIALIDAD DE MEDICINA (DERMATOLOGÍA)**

PRESENTA:
LUIS RODRIGO FLORES BOZO

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES
DRA. JUDITH GUADALUPE DOMÍNGUEZ CHERIT
DRA. SILVIA MÉNDEZ FLORES
DRA. LILLY ESQUIVEL PEDRAZA

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE DE 2016

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN.....	3
II. OBJETIVOS.....	5
III. METODOLOGÍA.....	6
IV. RESULTADOS.....	8
V. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	11
VI. REFERENCIAS.....	13
VII. ANEXOS.....	14
VIII. FIGURAS.....	15
IX. CUADROS.....	23

INTRODUCCIÓN.

Las amiloidosis constituyen un grupo de entidades que resultan del depósito extracelular de amiloide, un material de estructura fibrilar derivado de diversas proteínas precursoras con configuración B-plegada^{1,2}. El depósito del amiloide puede ocurrir en presencia de una proteína anormal *e.g.*, amiloidosis hereditaria o en amiloidosis adquirida de cadenas ligeras (AL); en asociación con exceso prolongado de una proteína normal *e.g.*, amiloidosis sistémica reactiva o secundaria (AA) o en amiloidosis por B2 microglobulina asociada a diálisis; y por razones desconocidas acompañando al proceso de envejecimiento *e.g.*, amiloidosis sistémica senil o asociada a transtiretina (TTR) tipo salvaje, o asociada a péptido natriurético auricular¹.

Más de 30 tipos diferentes de proteínas se han relacionado como precursoras de amiloide en humanos¹⁰. El desarrollo tecnológico en la actualidad ha mejorado la precisión diagnóstica y permite establecer con precisión el tipo de amiloidosis y estratificación de riesgo y pronóstico¹. El tipo más frecuente de amiloidosis sistémica en países desarrollados es la amiloidosis AL¹.

Existen pocos estudios publicados en la literatura con respecto a la incidencia de las amiloidosis. En USA se presentan 3 a 5 casos por millón de habitantes³ y 1 por cada 100 000 habitantes en Reino Unido⁴. No se dispone de estadísticas en México y Latinoamérica.

Los depósitos de amiloide tienen la capacidad de afectar prácticamente cualquier órgano, por lo tanto, las características clínicas de la amiloidosis sistémica son diversas y rara vez son específicas para un tipo de amiloidosis, lo que conduce a dificultades y retraso en el diagnóstico. Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis dependen de las alteraciones estructurales y funcionales que se presenten y variarán dependiendo de la localización e intensidad de depósito¹⁰.

En un estudio publicado en 2012 que incluyó 5100 pacientes del Centro Nacional de Amiloidosis en el Reino Unido entre 1987 y 2012, el subtipo más frecuente fue la amiloidosis AL (68%), seguida en frecuencia por la amiloidosis AA (12%), asociada a TTR (hereditaria 6.6% y adquirida 3.2%) y otros subtipos poco frecuentes^{1,5}. Destaca en dicho estudio, una modificación significativa en la frecuencia de presentación entre los diferentes subtipos en las últimas dos décadas, permaneciendo estable la amiloidosis AL (67%) y con disminución progresiva en amiloidosis AA (32% a 6.8%); este cambio probablemente esté relacionado a una mejor terapéutica empleada en el manejo de las enfermedades inflamatorias e infecciosas en la actualidad^{1,5}. Asimismo, ha aumentado la incidencia de amiloidosis asociadas a TTR (0.2% a 6.4%), lo cual probablemente refleje un incremento en la detección de un mayor número de casos.

Los hallazgos clínicos en piel y mucosas, así como su corroboración histológica constituyen un pilar fundamental en el diagnóstico de las amiloidosis sistémicas²³.

El depósito de amiloide en la piel y tejido celular subcutáneo se ha descrito hasta en el 25-40% de las amiloidosis sistémicas^{6,12}, siendo más frecuente en amiloidosis AL. Se considera además patognomónica de ésta última, la presencia de macroglosia y púrpura periorbitaria¹³; sin embargo, éstas se presentan solo en menos de un tercio de los casos. El hallazgo cutáneo más frecuente es la presencia de lesiones purpúricas, como petequias y equimosis, descritas en un 5 al 16% del total de las amiloidosis sistémicas^{7, 12, 19}, pudiendo manifestarse de manera espontánea o tras un trauma mínimo, que refleja la infiltración de amiloide en la pared de los capilares sanguíneos. Los sitios más frecuentes en donde se desarrollan las lesiones purpúricas son la zona superior del **tronco, cuello y cara, especialmente en la zona periorbitaria (en “ojos de mapache”)**. La púrpura periorbitaria aislada puede observarse ocasionalmente en otros tipos de amiloidosis¹. Otras lesiones frecuentes en la amiloidosis corresponden a pápulas, placas o nódulos de consistencia gomosa o engrosamiento cutáneo difuso de aspecto ceroso, las cuales reflejan el compromiso dérmico^{12, 19, 20}. En la lengua, la infiltración difusa puede generar macroglosia en el 20% de los casos⁸ y se ha descrito predominantemente en etapas avanzadas de la enfermedad¹⁹.

Se ha publicado un amplio espectro de manifestaciones cutáneas de la amiloidosis sistémica en la literatura, entre las que se incluyen úlceras¹⁷, ampollas hemorrágicas^{12,21}, alopecia^{12, 18}, cambios esclerodermiformes²², alteraciones en la coloración (discromías)²⁰, distrofia ungueal^{9, 14, 18, 21, 22} (e.g., fragilidad, onicosis, adelgazamiento del plato, estriación longitudinal, engrosamiento subungueal, anoniquia y onicosquiza), cutis laxa adquirida¹², similares a hidradenitis supurativa y diversas lesiones en mucosa genital^{12, 14} y perianal. El involucro a mucosa genital no es habitual.

La afectación de otros órganos y sistemas ha sido ampliamente descrita previamente, y varía de acuerdo cada tipo de amiloidosis. En pacientes con amiloidosis AL, en orden de frecuencia, se describen manifestaciones a nivel cardiovascular, renal, hepática, neurológica (neuropatía periférica y autonómica), gastrointestinal y de tejidos blandos; en amiloidosis AA, principalmente renal, y, en etapas tardías, cardiovascular, hepática y gastrointestinal; y en amiloidosis asociada a TTR, principalmente neurológica y cardiovascular.

No se encontraron reportes previos sobre las principales comorbilidades asociadas en pacientes con amiloidosis sistémica.

OBJETIVOS.

Los estudios relacionados con la frecuencia, topografía y morfología de las lesiones mucocutáneas en los diferentes tipos de amiloidosis sistémica en México son escasos, por lo que el objetivo principal del presente estudio fue el de establecer la frecuencia y caracterizar las manifestaciones clínicas en piel y mucosas de la amiloidosis sistémica en los pacientes de un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.

Como objetivos secundarios, determinar la frecuencia de afectación de órganos y sistemas extracutáneos en los diferentes tipos de amiloidosis sistémica; así como establecer las principales comorbilidades en la población de pacientes estudiada.

METODOLOGÍA.

Se realizó un estudio transversal y retrolectivo, en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con amiloidosis sistémica que acudieron al Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, durante el período de enero de 2000 a diciembre de 2015, con la finalidad de obtener la frecuencia y las características demográficas y clínicas de los diferentes tipos de amiloidosis sistémicas, predominantemente en relación a sus manifestaciones en piel y mucosas. Se revisaron los expedientes con diagnóstico de amiloidosis sistémica del archivo clínico del Instituto, en el período de inclusión.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico confirmatorio de amiloidosis realizado por el Departamento de Hematología, basado en las características clínicas y estudios de extensión correspondientes a cada tipo de amiloidosis sistémica, de acuerdo a criterios preestablecidos¹, así como la corroboración de afectación de diferentes órganos y sistemas, que incluyera electroforesis sérica y en orina, aspirado de médula ósea con biopsia de hueso para determinación de discrasia de células plasmáticas, estudio neurofisiológico en casos con neuropatía periférica, resonancia magnética nuclear (RMN) cardíaca, ultrasonido doppler y/o biopsia endomiocárdica en casos con involucro cardiovascular, biopsia renal, determinación de mutación del gen TTR y estudios histológicos órgano-específicos (criterios de inclusión).

Se incluyeron variables demográficas, clínicas e histopatológicas; como edad, género, tipo de amiloidosis, órganos y sistemas afectados, así como comorbilidades.

Los casos con sospecha diagnóstica no confirmada, expedientes clínicos incompletos, casos inconclusos y portadores asintomáticos de mutaciones en amiloidosis hereditarias fueron excluidos del estudio (criterios de exclusión).

Las características clínicas cutáneas y bucales por amiloidosis fueron consideradas de acuerdo a los registros del expediente médico, realizados por los especialistas en Dermatología y Patología bucal, respectivamente. Otros órganos afectados fueron incluidos, de acuerdo a las notas del expediente médico, corroborándose histológicamente la presencia del depósito de amiloide en estas localizaciones.

La topografía y morfología de las lesiones por amiloide fueron analizadas para facilitar su estudio y registro, dividiéndose la superficie cutánea por segmentos; incluyendo cabeza y cuello, tronco (pliegues axilares, inguinales y periné), extremidades superiores y extremidades inferiores; igualmente se consideraron las mucosas oral, nasal, conjuntival, genital y perianal. Las cuales se representan en el mapa de distribución de lesiones por calorimetría de la figura 1, en donde se representaron las áreas con más lesiones en color rojo ($\geq 30\%$), en naranja moderadamente intenso (25-29.9%), en amarillo las áreas moderadamente afectadas (20.1-24.9%) y en verde las áreas con menos lesiones ($\leq 20\%$).

Para el registro de los datos y su análisis, se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.0. Se realizó estadística descriptiva no paramétrica, de acuerdo a la distribución de las variables. Los datos se expresan como la mediana y el intervalo mínimo-máximo. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba **de χ^2 o la prueba exacta de Fisher**. Para comparación de medianas entre tres o más grupos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Los valores de p menores o iguales a 0,05 fueron considerados como significativos.

RESULTADOS.

De un total de 156 casos detectados; solo 98 casos cumplieron con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión (Figura 1). De los 98 casos con amiloidosis sistémicas, 53 (54%) fueron hombres y 45 (46%) mujeres, no hubo diferencia significativa en el grupo de género de acuerdo al subtipo de amiloidosis. La edad promedio de presentación fue de 49 (intervalo 21-85) años, fue significativamente menor en el grupo de pacientes con amiloidosis hereditaria y mayor en el grupo de amiloidosis AL.

En cuanto al subtipo observado en el estudio, la amiloidosis AL fue la más frecuente, con 48 casos (49%), seguida de las amiloidosis hereditarias asociadas a TTR, con 24 (24.5%) casos y AA con seis (6.1%). Del grupo de amiloidosis AL, 19 casos (39.6%) se asociaron a mieloma múltiple (MM), sin encontrarse asociaciones con otras discrasias de células plasmáticas y 29 casos (60.4%) se consideraron AL sin relación a discrasias de células plasmáticas.

El tipo de amiloidosis no se determinó en 20 (20.4%) de los casos. La distribución de los pacientes por tipo de amiloidosis se detalla en el cuadro 1.

Se observaron manifestaciones mucocutáneas en 34 casos (34.7%). Se confirmó el depósito de amiloide en piel y/o mucosas en 22 casos (64.7%).

De los 34 casos (100%) de amiloidosis, 21 (61.7%) presentaron afección en piel (+/- anexos), siete (20.58%) en mucosas (oral, genital o perianal) y seis (17.6%) en ambos.

En el análisis por subgrupos se observó afección mucocutánea predominantemente en el grupo de amiloidosis AL (50%), en contraste con el grupo AA (33.3%) y con las amiloidosis hereditarias (8.3%) estadísticamente significativa. (Tabla 2)

Se observaron diferencias significativas en el grupo de amiloidosis AL asociado a mieloma múltiple, el cual presentó manifestaciones mucocutáneas en el 68.4% de los casos, contra 38% en el grupo sin discrasias de células plasmáticas. La distribución de las manifestaciones de acuerdo al tipo de amiloidosis se resumen en el cuadro 2.

La distribución de las lesiones en piel se representa en el mapa de calorimetría (Figura 2). Se observó involucro de cabeza y cuello en 13 casos (38.2%), de los cuales se presentó afección de piel cabelluda en un caso (3%). El tronco se afectó en ocho casos (24%), las extremidades superiores en siete casos (21%) y las inferiores en nueve casos (26%).

Clinicamente las lesiones en amiloidosis se describieron como manchas purpúricas en 15 casos (44.1%), pápulas y discromías en cuatro casos (11.76%), neoformaciones y placas en dos casos (5.8%), engrosamiento

cutáneo difuso de aspecto ceroso y alopecia con pérdida difusa del vello con anhidrosis en un caso (2.9%) respectivamente. Se observó púrpura periorbitaria en 10 casos (29.4%) (Figura 3 y 4). Los hallazgos en cuanto a localización y tipo de lesiones en cada subtipo de amiloidosis se resumen en la tabla 3.

Se describieron cambios ungueales en 3 casos (8.8%). En un caso con ausencia parcial del plato ungueal (anoniquia), cambios de coloración (cromoniquia) y estriación longitudinal (onicorrexis) en uñas de las manos (amiloidosis AL asociada a MM); y en otro caso adelgazamiento del plato ungueal, anoniquia, fragilidad (onicosquizis) y onicorrexis en las 20 uñas (amiloidosis AA) (Figura 5). En un caso de mencionaron alteraciones ungueales atribuidas a la amiloidosis sistémica, sin especificar tipo de lesiones ni número de platos afectados.

La amiloidosis en boca se manifestó con macroglosia en 9 casos (26.4%), placas, nódulos o neoformaciones en 6 (17.6%), adelgazamiento difuso de la mucosa en 4 (11.76%), erosiones y úlceras en 2 (5.9%) y xerostomía en 1 (3%). (Figuras 6 y 7). A nivel de genitales y región perianal se observaron úlceras profundas confluentes dolorosas, en el primer caso en cuerpo del pene, prepucio y glande (amiloidosis AL asociada a MM); y en el segundo caso en mucosa perianal (amiloidosis AL no asociada a MM) (Figura 8).

El tipo de manifestaciones mucocutáneas de acuerdo a localización y tipo de amiloidosis sistémica se resume en el cuadro 3.

En cuanto al análisis por subgrupos, se observó una diferencia significativa en cuanto a frecuencia de manifestaciones mucocutáneas en el grupo de amiloidosis AL asociada a MM, presentándose en 13 de 19 casos (68.4%), comparado con amiloidosis AL no asociada a MM (38%), AA (33.3%) y hereditaria (8.3%) $p < 0.005$. Asimismo, las manifestaciones en mucosas fueron más frecuentes en éste grupo, descritas en 7 de 19 casos (36.84%), a diferencia de amiloidosis AA (16.6%) y AL no asociada a MM (13.8%). No se observaron lesiones en mucosas en amiloidosis hereditarias.

Mediante una gráfica de barras se resume la afección de otros órganos y sistemas, de acuerdo a cada tipo de amiloidosis (cuadro 4). En el grupo de pacientes con amiloidosis AL, los principales órganos y sistemas extracutáneos afectados fueron a nivel cardiovascular, renal y gastrointestinal; en el grupo AA principalmente renal, gastrointestinal y cardiovascular. En el grupo de amiloidosis hereditaria TTR se observó principalmente afectación neurológica, cardiovascular y gastrointestinal.

De los 98 (100%) pacientes, 41 presentaron enfermedades metabólicas (41.8%), 22 (22.4%) cardiovasculares, 10 (10.2%) psiquiátricas, 6 (6.12%) infecciosas, 5 (5.1%) y 43,8% otras patologías.

Entre las principales comorbilidades metabólicas el hipotiroidismo se observó en 18 (18.3%) pacientes, dislipidemia en 13 (13.2%) y diabetes mellitus tipo 2 en seis casos (6.12%). Entre las patologías cardiovasculares se observó hipertensión arterial sistémica en 18 casos (18.3%) y cardiopatía isquémica en

cuatro (4.08%). Las enfermedades psiquiátricas incluyeron trastorno depresivo y en menor frecuencia trastorno bipolar, las infecciosas tuberculosis, infección por virus de la hepatitis B y C y sífilis y las reumatológicas artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

En la actualidad se han identificado diversos tipos de amiloidosis; sin embargo, los principales están constituidos por la amiloidosis AL, la AA, la asociada a TTR y la asociada a B2 microglobulina. En este estudio encontramos 98 casos de amiloidosis sistémica, de los cuáles, la amiloidosis AL fue la más común, seguida de las amiloidosis hereditarias asociadas a TTR y AA. En nuestra muestra, no se determinó el tipo de amiloidosis en el 21% de los casos, sobre todo en aquellos diagnosticados al inicio del período del estudio; probablemente influyó en este resultado la ausencia de tecnología en su momento, necesaria para su diagnóstico. Por otra parte, la incidencia de amiloidosis AL en nuestros casos, fue menor a la descrita en la literatura; sin embargo, este dato pudiera estar relacionado al alto número de casos observados en el estudio con amiloide no determinado.

El promedio de edad global en nuestra muestra fue de 49 años, siendo menor en el grupo de amiloidosis hereditarias (36.5 años), probablemente por el diagnóstico temprano de portadores con familiares afectados, lo cual no ha sido reportado previamente. No se observaron diferencias significativas por género entre los diferentes grupos.

Las manifestaciones mucocutáneas fueron observadas en 34.7% de los casos, porcentaje que coincide con lo descrito en la literatura (25-40%).

En el análisis por subgrupos se encontró afección mucocutánea predominantemente en el grupo de amiloidosis AL (50%) en contraste con los otros tipos. Destaca la frecuencia observada de lesiones mucocutáneas en los pacientes con amiloidosis AL asociada a MM en contraste con los otros tipos de amiloidosis sistémica (68.4%), así como de lesiones en mucosas (36.84%); dato no descrito previamente en la literatura. Es posible que este hallazgo se deba a un diagnóstico tardío en estos pacientes y/o a que la neoplasia hematológica de base pueda generar una mayor propensión a lesiones equimóticas y progresión acelerada de la enfermedad.

En lo que concierne a la localización de las lesiones, el segmento anatómico más frecuentemente afectado por la amiloidosis fue la cabeza y el cuello (38.2%)^{1,3}, seguido de extremidades inferiores (26%), tronco (24%) y extremidades superiores (21%); siendo las manchas purpúricas (44.1%) la morfología más frecuente^{7, 12, 19}, manifestándose mayormente como púrpura periorbitaria (29.4%), seguido de pápulas, discromías, neoformaciones, placas, engrosamiento cutáneo difuso de aspecto ceroso y alopecia con pérdida difusa del vello con anhidrosis. Sin embargo; no se documentaron casos con ampollas, cambios esclerodermiformes, cutis laxa adquirida, lesiones similares a hidradenitis supurativa ni otra morfología descrita previamente en la literatura.

La mayoría de los casos de amiloidosis con involucro en mucosas en nuestro estudio afectaron mucosa oral (92.8%). La frecuencia de macroglosia (20.5%) observada fue similar a lo descrito en otras publicaciones; y destaca su presencia exclusiva en la amiloidosis AL, lo cual se ha descrito previamente¹. Por otra parte, en los

casos con involucro genital o perianal, se observó la afección sincrónica de mucosa oral, y sólo se asociaron a amiloidosis AL; este hallazgo no ha sido observado en otros reportes. El involucro de otras mucosas al igual que en este estudio, no ha sido documentado.

La frecuencia de cambios ungueales (8.8%) observada en el estudio constituye un hallazgo relevante, destacando que probablemente la afección del aparato ungueal no sea tan infrecuente en la amiloidosis, sino poco explorada y descrita en la literatura.

La amiloidosis AA se caracteriza por depósito de proteína amiloide sérica A, un reactante de fase aguda que puede ser secundaria a un gran número de enfermedades inflamatorias crónicas (*e.g.* reumatológicas, enfermedad inflamatoria intestinal), infecciones crónicas y neoplasias¹⁹. En ésta serie observamos una relación principalmente con las enfermedades reumatológicas, seguido en menor frecuencia de enfermedades no infecciosas y neoplásicas, datos ampliamente descritos previamente¹⁹.

Se ha descrito actualmente un mayor número de casos de amiloidosis sistémica hereditaria (autosómica dominante) asociada a TTR¹, la cual constituyó la tercera en frecuencia en nuestro estudio (24%). Ésta entidad se presenta característicamente con neuropatía periférica sensitivo-motora severa, las manifestaciones cutáneas suelen presentarse en etapas tardías de la enfermedad (púrpura periorbitaria y asociada a trauma mínimo y xerostomía) detallándose escasamente en la literatura; sin embargo, descripciones recientes han encontrado depósito temprano de amiloide en dermis papilar, panículo adiposo y en paredes vasculares en pacientes afectados¹¹. En nuestro estudio las lesiones cutáneas se observaron en el 8.3% de los casos; este hallazgo probablemente esté relacionado a un diagnóstico temprano de los pacientes portadores de la mutación.

En cuanto a los principales órganos y sistemas extracutáneos afectados; en el grupo de pacientes con amiloidosis AL, se observó afectación a nivel cardiovascular, renal y gastrointestinal; en el grupo AA principalmente renal, gastrointestinal y cardiovascular, lo cual ha sido reportado previamente. En el grupo de amiloidosis hereditaria TTR se observó principalmente afectación neurológica, cardiovascular y gastrointestinal, éste último no reportado previamente en la literatura.¹

Por último, las comorbilidades más frecuentemente observadas en nuestra serie fueron la HAS y el hipotiroidismo (18.3%). Destacando la alta frecuencia de hipotiroidismo en pacientes con amiloidosis sistémica, probablemente asociada a infiltración por amiloide, pero escasamente documentado en la literatura.

REFERENCIAS.

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *The Lancet*, 2015.
2. Lachmann HJ, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 214-20.
3. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79: 1817-22.
4. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol* 2013; 161: 525-32.
5. Wechalekar AD, Gillmore JD, Foard D, et al. 25 years of systemic amyloidosis. In: Hazenberg PB, ed. *International amyloidosis symposium*. Groningen: Netherlands, 2012.
6. Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 149-71.
7. Kyle R, Greipp P. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 665-83.
8. Steciuk A, Dompmartin A, Troussard X, Verneuil L, Macro M, Comoz F, et al. Cutaneous amyloidosis and possible association with systemic amyloidosis. *Int J Dermatol* 2002; 41: 127-32.
9. Prat C, Moreno A, Viñas M, Jucgla A. Nail dystrophy in primary systemic amyloidosis. *J Eur Acad Dermatol* 2008; 22: 107-9.
10. Hazenberg Bouke, MD PhD. Amyloidosis: a clinical overview. *Rheum Dis Clin N Am* 39 (2013) 323-345.
11. Lanoue J, Wei N, Gorevic F, Phelps RG. Cutaneous Manifestations of Familial Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. *Am J Dermatopathology* 2016.
12. Wanat KA MD, Kim B, Rosembach M MD. Multisystem diseases affecting the skin and eye. *Clinics in Dermatology* (2016) 34, 214-241.
13. Lestre S, Goncalves A, Ferreira J, et al. Purpura. Primary systemic amyloidosis manifestation. *Acta Med Port* 2009, 22(3) 307-12.
14. Fernández-Flores A, Castañón-González J, Guerrero-Ramos B, Saeb-Lima M. Systemic amyloidosis presenting with glans penis involvement. *J Cutan Pathol* 2014; 41: 791-796
15. Visconti L, Cernaro V, Ferrara D, et al. Periorbital purpura: a pathognomonic but late sign of AL amyloidosis. *G. Ital. Nefrol* 2015; 32 (5).
16. Rizzo R, Mancini E, Santoro A. Skin and chronic kidney disease. *G. Ital. Nefrol* 2014 (5).
17. Alhaddab M, Srolovitz H, Rosen N. Primary systemic amyloidosis presenting as extensive cutaneous ulceration. *J Cutan Med Surg* 2006 10(5) 253-6.
18. Barja J MD, Piñeyro F MD, Almagro M, MD, et al. Systemic amyloidosis with an exceptional cutaneous presentation. *Dermatology Online Journal* 2013, 19 (1).
19. Fich F, Chahuán M, Fariás M, et al. Manifestaciones cutáneas de amiloidosis sistémica como clave diagnóstica. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2012; 140: 499-502.
20. Campbell M, Rosenthal A, Kundranda M, et al. The Blue Man: a novel cutaneous manifestation of systemic amyloidosis. Case reports. *Amyloid: The Journal of Protein Folding Disorders* 2011, 18 (3).
21. Yasuyuki F MD, Tsuji-Abe Y MD, Kazuko C, et al. Nail dystrophy and blisters as sole manifestations in mieloma-associated amyloidosis. *J Am Acad Dermatol* 2006 54 (4) 712-14.
22. Cholez C, Cuny JF, Pouaha J, et al. Nail abnormalities and scleroderma-like lesions on the face associated with systemic amyloidosis. *Ann Dermatol Veneorol* 2005 132 (3) 252-4.
23. Lee DD, Huang CY, Wong CK. Dermatopathologic findings in 20 cases of systemic amyloidosis. *Am J Dermatopathol* 1998; 20: 438-42.
24. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3RD ed. 2012. Elsevier, 1285-1302.

ANEXOS.

FIGURAS.

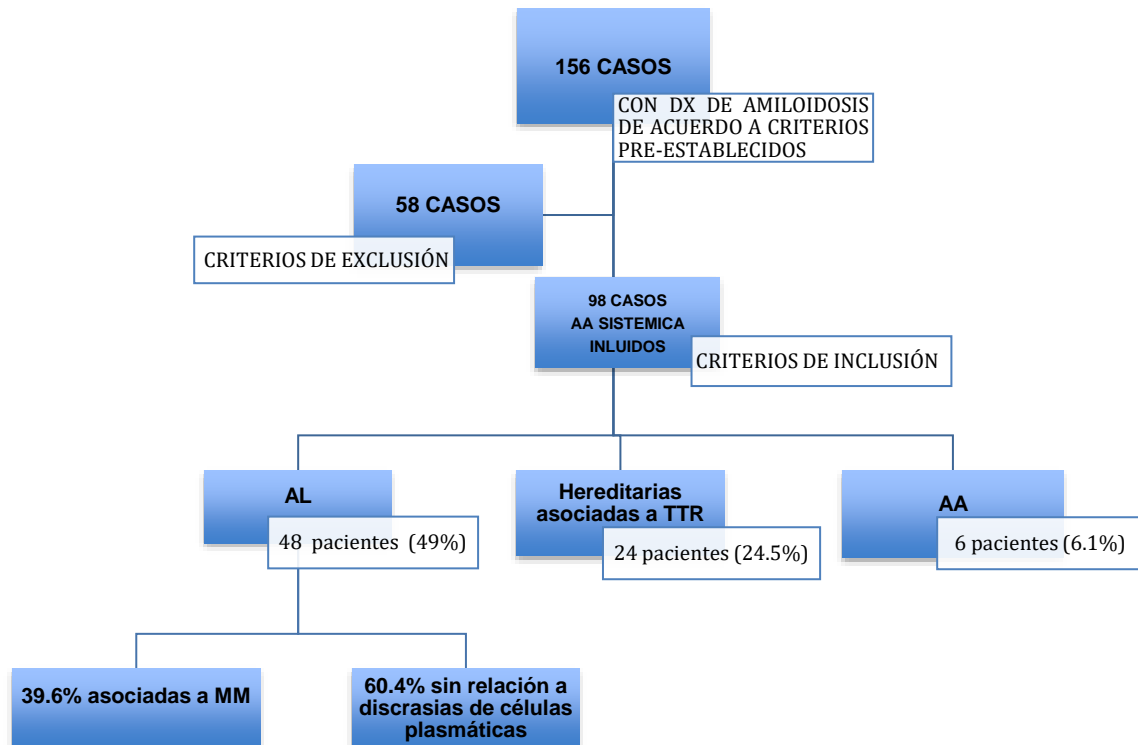


Figura 1. Flujo de pacientes

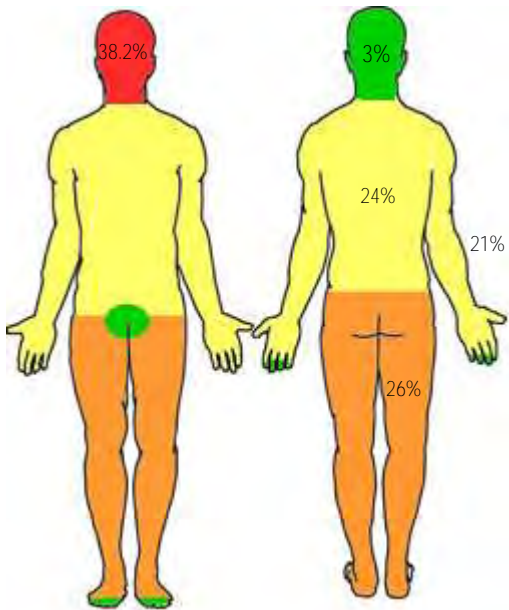


Figura 2. Mapa de distribución y frecuencia de las lesiones cutáneas por regiones anatómicas por calorimetría. Las áreas con más lesiones se representan en color rojo ($\geq 30\%$), y progresivamente en naranja las áreas con afección moderadamente intensas (≥ 25 - $<30\%$), en amarillo las áreas moderadamente afectadas (>20 - $<25\%$) y en verde las áreas con menos lesiones ($\leq 20\%$). Se observó involucro de cabeza y cuello en 13 casos (38.2%), de los cuáles se presentó afección de piel cabelluda en un caso (3%). El tronco se afectó en ocho casos (24%), las extremidades superiores en siete casos (21%) y las inferiores en nueve casos (26%).



Figura 3. Manifestaciones cutáneas observadas con mayor frecuencia en amiloidosis sistémicas.

Arriba. Pápulas de aspecto ceroso que confluyen formando placas en párpados superiores y comisura palpebral medial. Abajo izquierda. Pápulas de aspecto ceroso y máculas purpúricas en párpados superiores. Abajo, derecha. Máculas purpúricas con distribución periorbitaria



Figura 4. Manifestaciones cutáneas poco frecuentes en amiloidosis sistémicas.

Arriba. Neoformación subcutánea de 4 cm, firme, mal delimitada en antebrazo (amiloidoma). Abajo, izquierda. Numerosas pápulas del color de la piel en antebrazo. Abajo, derecha. Máculas hipo e hiperpigmentadas en extremidades pélvicas.



Figura 5. Cambios ungueales.

Adelgazamiento y pérdida parcial del plato ungueal con onicosquizis y traquioniquia.



Figura 6. Manifestaciones en mucosa oral.

Macroglosia, indentaciones marcadas en el borde lingual. En la foto superior se observa además atrofia generalizada de las papilas filiformes del dorso lingual. En los ángulos comisurales y central de labio inferior se observan placas blanquecinas por depósito de amiloide, que se distinguen de las placas amarillentas por condición de Fordyce en el resto del bermellón



Figura 7. Manifestaciones en mucosa oral.

Arriba. Vista intrabucal del vientre lingual, se observan placas blanquecinas redondeadas superficiales milimétricas en el vientre del borde derecho y en el dorso lingual del borde izquierdo, así como palidez del centro del vientre, por el depósito de amiloide. Nótese además la imposibilidad para levantar completamente la lengua. Abajo, izquierda. Múltiples neoformaciones submucosas de coloración amarillenta en porción mucosa de labio inferior. Abajo, derecha. Placas de coloración amarillenta en bordes laterales de la lengua, con atrofia de papilas



Figura 8. Manifestaciones en mucosa genital

Úlceras bien delimitadas, fondo sucio, bordes socabados. Abajo a la derecha: Aumento de volumen en escroto, cuerpo del pene y glande

CUADROS.

Cuadro 1. Características Demográficas

Tipo de amiloidosis	AL		AA	Hereditaria (TTR)	Indeterminado	Total	p
	Con MM	Sin MM					
	n (%)	n (%)					
Casos	29 (29.6)	19 (19.4)	6 (6.1)	24 (24.5)	20 (20.4)	98 (100)	0.005 ^{&}
<i>Mujeres</i>	13 (44.8)	7 (36.8)	3 (50.0)	11 (45.8)	11 (55.0)	45 (46)	0.855 ^{&}
<i>Hombres</i>	16 (55.2)	12 (63.2)	3 (50.0)	13 (54.2)	9 (45.0)	53 (54)	0.855 ^{&}
Edad*	51 (31-85)	62(35-73)	59.5 (41-72)	36.5 (26-55)	45.5 (21-75)	49 (21-85)	0.009 ^ç

MM=mieloma múltiple

* Mediana (minimo-maximo)

& Prueba Exacta de Fisher

ç Prueba de Kruskal-Wallis

Cuadro 2. Manifestaciones mucocutáneas por tipo de amiloidosis

		Todos	AL no asociada a MM	AL asociada a MM	AA	Hereditaria (TTR)	Indeterminado	p
N		98	29	19	6	24	20	
Manifestaciones mucocutáneas	No (%)	64 (65.3)	18 (62)	6 (31.6)	4 (66.7)	22 (91.7)	14 (70)	0.005&
	Si (%)	34 (34.7)	11 (38)	13 (68.4)	2 (33.3)	2 (8.3)	6 (30)	
	Piel +/- anexos (%)	21 (61.7)	9 (31)	6 (31.6)	1 (16.7)	2 (8.3)	3 (20)	0.005&
	Mucosas	7 (20.58)	1 (3.4)	4 (21.1)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	
Ambos		6 (17.6)	1 (3.4)	3(15.8)	1 (16.7)	0 (0)	1 (0)	
Biopsia de piel y/o mucosa	No	12 (35.3)						
	Si	22 (64.7)	9	9	1	0	3	0.001&

& Prueba Exacta de Fisher

Cuadro 3. Tipo de manifestaciones mucocutáneas de acuerdo a localización y tipo de amiloidosis sistémica

Región anatómica y morfología		AL no asociada a MM	AL asociado a MM	AA	Hereditaria	Indeterminado
Cabeza y cuello	Manchas purpúricas	5	5			
	Placas	1*				1**
	Pápulas	1				
	Alopecia			1		
Tronco	Manchas purpúricas		2	1		1
	Pápulas		2			
	Placas	1**				
	Engrosamiento difuso		1			
	Discromía		1	1		
	Pérdida del vello			1		
	Anhidrosis			1		
Extremidades superiores	Manchas purpúricas		2	1		
	Pápulas		3			
	Neoformaciones					1***
	Discromía		2	1	1	
	Engrosamiento difuso		1			
	Pérdida del vello			1		
	Anhidrosis			1		
Extremidades inferiores	Manchas purpúricas	1	3	1		1
	Pápulas		3		1	
	Neoformaciones					1****
	Discromía		2	1		
	Engrosamiento difuso		1			
	Pérdida del vello			1		
	Anhidrosis			1		
Mucosas	Oral	Macroglosia	3	4		2
		Placas, nódulos o neoformación		4	1	1
		Erosiones o úlceras	1	1		
		Adelgazamiento difuso de la mucosa	2	2		
		Xerostomía		1		
	Genital	Úlceras		1		
	Perianal	Úlceras	1			
Cambios ungueales			2	1		

* Pápulas de aspecto ceroso que confluyen formando placas en párpados superiores y comisura palpebral

** Placas de aspecto xantocrómico de hasta 4 cm en cuello y tronco superior

*** Múltiples neoformaciones subcutáneas en antebrazos y muñeca izquierda

**** Gran neoformación glúteo derecho

Cuadro 4. OTROS ÓRGANOS Y SISTEMAS AFECTADOS

